Lane Medical Library

Aus dem pharmakologisch-poliklinischen Institut der Universität Erlangen.

Vergleichende Untersuchungen über die Wirkungen der einfachsten Fett- und aromatischen Säuren, ihre Substitutionsproducte und Ester.

Ein Beitrag zur Frage nach den Beziehungen zwischen chemischer Constitution und physiologischer Wirkung.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medicinischen Doctorwürde

der

hohen medicinischen Facultät

der

kgl. bayer. Friedrich-Alexander-Universität Erlangen

vorgelegt von

Hans Krauss,

approb. Arzt aus Krögelstein.

Tag der mündlichen Prüfung: 11. VII. 1901.

Erlangen.

Kgl. bayer. Hof- u. Univ.-Buchdruckerei von Fr. Junge (Junge & Sohn).

1901.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Facultät.

Dekan: Prof. Dr. Fleischer.

Referent: Prof. Dr. Penzoldt.

Den Erscheinungen, die der lebende Organismus auf die Einwirkung eines Arzneimittels, eines Giftes, eines „Pharmakon“ im Allgemeinen zeigt, liegen stets chemische Vorgänge zu Grunde.

Über das Wesen der Wechselwirkung zwischen „Pharmakon“ und „Organismus“, zwischen chemischer Substanz und lebendem Eiweiß, wissen wir zur Zeit allerdings noch sehr wenig, da der eine der beiden Componenten, das lebende Eiweiß, nach seiner Constitution und Reactionsfähigkeit uns noch gänzlich unbekannt ist. Ferner sind die Veränderungen, die an der lebenden Zelle vorgehen, nur selten mit unseren Hilfsmitteln zu erkennen und können nur aus der veränderten Function erschlossen werden.

Es ist daher in der Mehrzahl der Fälle unmöglich, eine Arzneimittelwirkung im Sinne einer chemischen Gleichung zu erklären. Schmiedeberg schreibt in seinem Lehrbuch der Pharmakologie, Einleitung, Seite 5:

„Den Zusammenhang zwischen chemischer Constitution und „physiologischer Wirkung festzustellen, wird schwerer sein, als „den Grund zu erforschen, warum der eine Körper grünes, der „andere rothes Licht zurückstrahlt.“

In dem oben dargelegten Sinn aufgefaßt ist dieser Ausspruch gewiß zu billigen; dagegen ist er viel zu weitgehend, wenn damit gesagt sein soll, daß zwischen chemischen Körpern ähnlicher Constitution, zwischen den Gliedern einer homologen Reihe, zwischen den Vertretern verwandter Gruppen keinerlei Beziehungen in Betreff ihrer pharmakologischen Wirkungen aufzufinden seien. Es ist dieses Gebiet auch vielfach bearbeitet worden und sind zahlreiche interessante Gesetzmäßigkeiten in dem Verhalten chemisch analoger Körper zum Organismus aufgefunden worden. Um nur einige der bekanntesten Beispiele zu erwähnen, ist z. B.

gezeigt worden, daß bei den gechlorten Kohlenwasserstoffen die schädigende Wirkung auf das Herz mit der Zahl der substituirenden Chloratome genau parallel geht; ferner, daß bei gewissen alkylsubstituirten Verbindungen der Fettreihe nur diejenigen narkotisch wirksam sind, die durch Äthylgruppen, nicht solche, die durch Methyl-, Propyl- etc. Gruppen substituirt sind.

Die bisher unternommenen Untersuchungen haben sich fast stets nur auf vereinzelte Körpergruppen erstreckt. Es ist aber zu wünschen, daß diese Untersuchungen auf ein immer weiteres Gebiet ausgedehnt werden und daß hierbei von allgemeinen leitenden Gesichtspunkten ausgegangen werde, daß systematisch die Hauptvertreter der Reihen der anorganischen, wie organischen Chemie geprüft werden und daß an ihnen der Einfluß der Stellung in der Reihe, die Abänderung durch Einführung bestimmter Substituentia etc. studirt werde.

Die nachstehende Arbeit, deren Thema mir von Herrn Dr. Heinz gestellt wurde, soll eine kleine nach solchen Principien durchgeführte Untersuchung bringen. Es sollen vergleichende Untersuchungen angestellt werden über die Wirkung der einfachsten Fett- und aromatischen Säuren, der Essigsäure und der Benzoesäure, sowie ihrer Äthylester, des Essigsäureäthylesters und des Benzoesäureäthylesters, der Substitutionsproducte durch OH, Br, NH_2, NO_2, also der Glykolsäure, der Bromessigsäure, der Amidoessigsäure, der Nitroessigsäure[1]) bezw. der Salicylsäure, der Brombenzoesäure, der Amidobenzoesäure, der Nitrobenzoesäure.

Die Substanzen kamen, wenn irgend möglich, in neutraler wässriger Lösung zur Anwendung, d. h. es wurden anstatt der Säuren die betreffenden Alkalisalze und zwar immer das Natronsalz verwandt. Im Nachstehenden gebe ich die Formeln, sowie das Molekulargewicht der betreffenden Salze, sowie ihrer Säuren.

		Salz	Säure
Natrium aceticum	$CH_3 . COONa + 3H_2O$	136	60
Natrium benzoicum	$C_6H_5 . COONa$	144	122
Natrium glykolicum	$CH_2 . OH . COONa$	98	76
Natrium salicylicum	$C_6H_4 . OH . COONa$	160	137,7
Natrium bromaceticum	$CH_2Br . COONa$	161,6	138,6
Natrium brombenzoicum	$C_6H_4Br . COONa$	223	201

[1]) Nitroessigsäure war nicht zugänglich, da nur der Nitroessigester, nicht die Nitroessigsäure, oder ihr Natronsalz bekannt ist.

		Salz	Säure
Acidum amidoaceticum	$CH_2 . NH_2 . COOH$		75
Natrium amidobenzoic.	$C_6H_4 . NH_2 . COONa$	159	137
Natrium nitrobenzoicum	$C_6H_4 . NO_2 . COONa$	189	167
Essigsäureäthylester	$CH_3 . COO . C_2H_5$	88	
Benzoesäureäthylester	$C_6H_5 . COO . C_2H_5$	150	

Für die einzelnen Versuche mit verschiedenen Concentrationen wurden 10%ige Ausgangslösungen hergestellt, d. h. Lösungen, die in 100 ccm Lösungsmittel 10% der betreffenden Säure enthielten. Es wurden z. B. von Natrium aceticum 22,66 g abgewogen, dieselben in ca. 80 ccm Aqua destillata gelöst, und die Lösung sodann genau bis 100 ccm aufgefüllt. Die 22,66 g Natrium aceticum enthalten aber genau 13,66 g essigsaures Natron plus 9,00 g Krystallwasser, und die 13,66 g Natrium aceticum enthalten 10,00 g Acidum aceticum. In analoger Weise wurden die Lösungen von Natrium benzoicum und Natrium salicylicum hergestellt. Die übrigen Substanzen standen nicht als Salze, sondern als Säuren zur Verfügung. Von denselben wurden Lösungen, die 10% der Säure in Form von Salzen enthielten, in der Weise hergestellt, daß zu den 10 g genau abgewogener Substanz die berechnete Menge Normalnatronlauge zugesetzt und dann mit Aqua destillata auf 100 ccm aufgefüllt wurde. Es zeigte sich hierbei, daß die so hergestellten, die gesättigten Salze enthaltenden Lösungen von Brombenzoesäure, Amidobenzoesäure und Nitrobenzoesäure alkalisch reagirten. Beim amidobenzoesauren Natron konnte man durch Zusatz von verdünnter Salzsäure erreichen, daß die Lösung gegen Lakmuspapier genau neutral reagirte; beim brombenzoesauren und nitrobenzoesauren Natron dagegen fiel auf Zusatz von Salzsäure sofort ein Teil der Säure aus der Lösung aus. Die Amidoessigsäure oder das Glykokoll reagirt amphoter. Die geringste Zufügung von Natronlauge bewirkt bereits deutliche alkalische Reaction. Es wurde deshalb das Glykokoll als solches und nicht das stark alkalisch reagirende Natrium amidoaceticum zu den Versuchen verwandt. Der Essigsäureäthylester und der Benzoesäureäthylester sind in Wasser nicht löslich. Es kamen von denselben möglichst fein vertheilte Emulsionen von 10%, 5% etc. zur Verwendung.

Die physikalisch-chemische Wirkungsweise der untersuchten Salze. — Versuche über „Isotonie“ an rothen Blutkörperchen und Tradeskantiazellen[1]).

Die Lösungen sämmtlicher anorganischen wie organischen Salze üben auf die lebenden Zellen Wirkungen aus, die nicht

[1]) Vergl. H. Koeppe, Physikalische Chemie in der Medicin, 1900; Ostwald, Allgemeine Chemie Bd. I, 91.

von ihrer chemischen Natur, sondern von ihrem physikalischen Verhalten bedingt sind.

Bringen wir lebende Zellen, z. B. rothe Blutkörperchen oder isolirte Pflanzenzellen in destillirtes Wasser oder schwache Salzlösung, so nehmen sie Wasser auf, sie quellen, beziehungsweise verlieren sie ihren Farbstoff. Bringen wir sie in stärker concentrirte Salzlösungen, so verlieren sie Wasser: sie schrumpfen und gehen später zu Grunde. Es gibt nun für jedes Salz eine bestimmte Concentration, in welcher weder Schrumpfung noch Quellung stattfindet; das ist diejenige, in der der osmotische Druck in der umgebenden Flüssigkeit derselbe ist, wie im Innern der untersuchten Zelle. Es macht z. B. eine 0,6 %ige Kochsalzlösung rothe Froschblutkörperchen weder schrumpfen noch quellen; wir sagen dann nach dem von de Vries (siehe weiter unten) eingeführten Ausdruck: die 0,6%ige Kochsalzlösung ist dem Inhalt der rothen Froschblutkörperchen isotonisch. Suchen wir nun durchs Experiment festzustellen, welches die Lösung von Jodnatrium ist, die weder Schrumpfung noch Quellung von rothen Froschblutkörperchen verursacht, so finden wir, daß erst die 1,5%ige Jodnatriumlösung[1]) mit den Froschblutkörperchen und damit auch mit der 0,6%igen Chlornatriumlösung isotonisch ist.

Vergleichen wir nun diese Zahlen mit den Molekulargewichten der beiden Substanzen: das Molekulargewicht von Chlornatrium beträgt 58,5, also fast 60, das des Jodnatrium 150[1]). Wir sehen also, daß die isotonischen Concentrationen sich genau verhalten wie die Molekulargewichte. In einer 0,6%igen Kochsalzlösung sind aber so viel Moleküle enthalten, wie in einer 1,5%igen Jodnatriumlösung. Es sind also mit anderen Worten diejenigen Lösungen isotonisch, die in der gleichen Flüssigkeitsmenge die gleiche Anzahl von Molekeln enthalten.

Dieses außerordentlich wichtige Gesetz wurde zuerst von de Vries[2]) aufgestellt, der in seiner berühmten Arbeit: „Eine Methode zur Analyse der Turgorkraft“ das Verhalten zahlreicher Salzlösungen zu Pflanzenzellen studirte. Er suchte bei verschiedenen Salzlösungen diejenigen Concentrationen auf, die eben gerade keine Schrumpfung des Zellinhaltes, „keine Plasmolyse“

[1]) Auf krystallwasserfreies Jodnatrium berechnet.

[2]) H. de Vries, Jahrbücher für wissenschaftliche Botanik 1884 XIV.

mehr verursachen. Analoge Versuche hat Hamburger[1]) an rothen Blutkörperchen durchgeführt. Er prüfte eine Anzahl hauptsächlich anorganischer Salze, indem er für jedes einzelne die niederste Concentration feststellte, die eben gerade die Auflösung der rothen Blutkörperchen und das Freiwerden von Hämoglobin verhindert. Er gelangte zu dem gleichen Resultate wie de Vries, daß nämlich die isotonischen Concentrationen den Molekulargewichten genau parallel gehen.

Wie bekannt, hat aus diesen an physiologischen Objecten gewonnenen Thatsachen van t'Hoff seine berühmten Gesetze des osmotischen Druckes aufgestellt, die auf dem Grundgedanken basiren, daß in einer Lösung die Molekel der gelösten Substanz sich genau wie Gasmolekel verhalten. Er präcisirte das osmotische Grundgesetz dahin, daß äquimolekulare Lösungen den gleichen osmotischen Druck haben und daß der osmotische Druck von Volumen und Temperatur in genau derselben Weise beeinflußt wird, wie der Gasdruck.

Wir haben nun die von uns aufgeführten, in dieser Beziehung noch nie untersuchten Körper in ihrem Verhalten zu den Pflanzenzellen und rothen Blutkörperchen nach der de Vries'schen, beziehungsweise Hamburger'schen Methode geprüft.

Versuche nach de Vries.

Als Versuchsobject dienten die von de Vries empfohlenen Oberhautzellen der Blattunterseite der Tradescantia discolor zu beiden Seiten der Mittelnerven des Blattes.

Es wurden mit dem Rasirmesser dünne Scheibchen abgetragen und in Uhrschälchen gebracht, die mit 0,5, 0,6, 0,7 etc. etc. %igen Lösungen der zu untersuchenden Substanz gefüllt waren. Nach 3 Stunden wurde mit dem Mikroskop untersucht, in welchen Concentrationen Plasmolyse eingetreten war, d. h. wo sich der mit violettem Zellsaft gefüllte Plasmaschlauch von der Zellmembran abgelöst hatte. In stärker concentrirten Lösungen findet eine totale Ablösung des Protoplasten statt und hängt derselbe nur noch in dünnen Strängen der Wand an. Bei nur wenig „hyperisotonischen" Concentrationen findet nur hie und da, oft nur an einer einzigen Stelle der Zelle eine Loslösung statt. Das mikroskopische Bild ist ein so charakteristisches, daß sich das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Plasmolyse bei nur um 0,1% verschiedenen Concentrationen mit Sicherheit constatiren läßt.

---

[1]) Hamburger, Archiv für Anatomie und Physiologie 1886.

Ich gebe die Versuchsresultate der Einfachheit halber in nachstehender Tabelle zusammengefaßt wieder. In derselben bedeutet das — Zeichen, daß keine Schrumpfung eingetreten ist, das + Zeichen, daß Plasmolyse eingetreten ist, (+) daß nur minimale und nur an einzelnen Zellen Plasmolyse eingetreten ist.

		0,6%	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7
Natrium aceticum	I.	—	—	+									
	II.	—	+	+									
Natrium benzoicum	I.			—		—		—					
	II.										(+)	+	+
	III.								+	+	+	+	
	IV.						—	—	+				
Natrium glykolicum	I.					+	+	+	+	+	+		
	II.	—	+	+									
	III.	—	+	+	+								
Natrium salicylicum	I.			—		—		—					
	II.										(+)	+	+
	III.								(+)	+	+	+	
	IV.						—	—	—				
Natrium bromaceticum	I.						—	—	—	—	—		
	II.									—	—	(+)	+
	III.									—	+	+	
	IV.									—	(+)	+	
Acidum amidoaceticum	I.							—	(+)	+	+		
	II.						—	—	+				
Natrium amidobenzoic.	I.							—	—	+	+	+	
	II.							—	+	+			
Natrium chloratum	I.	—	(+)	+	+	+							
	II.	—	+	+									

Es ist also diejenige Concentration, bei der Plasmolyse von Tradescantiazellen eben nicht mehr eintritt, für

Natrium aceticum von 10%, d. h. 10% Essigsäure enthaltender Lösung 0,6%,

(für krystallisirtes Natrium aceticum $\frac{0{,}6 \cdot 22{,}6}{10} = 1{,}356\%$)

Natrium benzoicum, d. h. für eine 10% Benzoesäure enthaltende Lösung 1,2%

(für krystallisirtes Natrium benzoicum $\frac{1{,}2 \cdot 11{,}44}{10} = 1{,}37\%$),

Natrium glycolicum 0,6%,
Natrium salicylicum 1,4%,
Natrium bromaceticum 1,4%,
Acidum amidoaceticum 1,2%,
Natrium amidobenzoicum 1,3%.

Nach 20 Stunden war die violette Färbung der in Natrium benzoicum eingelegten Zellen größtentheils, der in Natrium salicylicum und in Natrium bromaceticum eingelegten vollständig geschwunden, ein Beweis, daß diese Substanzen auf die Pflanzenzelle eine specifische Giftwirkung ausüben.

Natrium brombenzoicum und Natrium nitrobenzoicum konnten, weil nur bei alkalischer Reaction löslich, nicht zur Untersuchung beigezogen werden.

Auch die Ester, die im Wasser nur Emulsionen geben, konnten nicht untersucht werden.

Versuche nach Hamburger.

Zu diesen Versuchen wurde stets frisches, eben aus der Karotis entnommenes defibrinirtes und colirtes Kaninchenblut verwandt. Es wurde darauf geachtet, daß das Blut nie mit destillirtem Wasser, beziehungsweise Leitungswasser in Berührung kam. Es wurden vielmehr alle Gefäße, Canüle, Colirtuch vorher mit erwärmter physiologischer Kochsalzlösung ausgespült, bezw. durchtränkt. Dadurch erreicht man, daß nach Absetzen der rothen Blutkörperchen das Serum vollständig frei ist von Blutfarbstoff. Das Hineingelangen von einem Tropfen Wasser genügt schon, um eine Auflösung von zahlreichen rothen Blutkörperchen zu verursachen und dadurch die Resultate der Versuche illusorisch zu machen.

Zur Herstellung der Lösungen wurde von 10%igen Stammlösungen ausgegangen. Es wurden mittels einer in $^1/_{100}$ ccm getheilten Pipette 0,4, 0,45, 0,5 etc. etc. ccm der 10%igen Lösung (enthaltend 0,04, 0,045, 0,05 etc. g feste Substanz) in ein genau graduirtes Meßgefäß von 10 ccm verbracht, dann mit destillirtem Wasser bis auf $9^1/_2$ ccm aufgefüllt und schließlich $^1/_2$ ccm Blut (jedesmal 10 Tropfen) zugefügt. Die entsprechenden Proben enthielten also bezw. 0,4, 0,45 etc. etc. % feste Substanz und je $^1/_2$ ccm Blut in der gleichen Flüssigkeitsmenge von 10 ccm.

Die Resultate der zahlreich angestellten Versuche fasse ich in der Tabelle auf Seite 8 zusammen.

Wir sehen, wie das auch von anderer Seite vielfach festgestellt war, daß man die Concentrationen, bei denen eben gerade

\+ = aufgelöst. — = nicht aufgelöst.

	0,4	0,45	0,5	0,55	0,6	0,65	0,7	0,75	0,8	0,85	0,9	0,95	1,0	1,05	1,1	1,15	1,2	1,3	1,4
Natr. chlor.	+	+	+	—	—	[1]													
Natrium acet.	+	+	+	—	—	[2]													
Natriumbenz.							+		+		+		+						
												+	+	+	+	—	—	[3]	
Natrium glykolicum	+				+				—				—						
			+	+	+	+	—												
					+	+	—	—	[4]										
Natrium salicylicum	+	+	+	+	+		+		+		+		+						
										+	+	+	+						
												+	+	+	+				
														+	+	+	—	—	—
Natr. brom-aceticum.	+		+		+				+										
									+	+	+	+							
												+	+	+	+				
													+	+	+	+	+	+	+
Acidum amido-aceticum	+				+				+				+						
												+	+	+	+				
												+	+	+	+	+	—		
Natrium amido-benzoicum	+				+				+										
									+	+	+	+	+						
											+	+	+	+	+		—	—	
Natr. brom-benz.	[6]																		
Natr. nitro-benz.	[7]																		
Essigsäure-äthylester													+	[8]					
													—	[9]					
Benzoesäure-äthylester													+	[10]					
													+	[11]					

[1]) Das OHb nach 48 St. zu reduc. Hb umgewandelt. [2]) Das OHb nach 48 reduc. Hb umgewandelt. [3]) Das OHb nach 48 St. nicht reducirt. [4]) Das OHb nach zu reduz. Hb umgewandelt. [5]) Nach 48 St. keine Reduction des OHb. [6]) Auflö weil alkalisch! [7]) Auflösung, weil alkalisch! [8]) Mit Aqua destillata. [9]) Mit 0,6% [10]) Mit Aqua destillata. [11]) Mit 0,6% NaCl.

noch Auflösung der rothen Blutkörperchen stattfindet, mit großer Schärfe auf $\frac{5}{100}$ % genau bestimmen kann.

Für Chlornatrium erhielt ich, wie frühere Untersuchungen von Hamburger, Limbeck etc. auch schon gezeigt hatten, als dem Kaninchenblut isotonische Concentration 0,55%.

Für Natrium aceticum ist die isotonische Concentration 0,55% (auf 10% Essigsäure bezogen); auf Natrium aceticum crystallisatum bezogen, entspräche dem $\frac{0{,}55 \cdot 22{,}6}{10} = 1{,}243$ %.

Die Zahl für Glycocoll ist auffallend hoch; während dem Molekulargewicht entsprechend ungefähr 0,7% zu erwarten wäre, finden wir 1,2%.

Für brombenzoesaures Natrium und nitrobenzoesaures Natrium ließ sich die Bestimmung nicht durchführen, da die alkalische Reaction dieser Lösungen rasche Auflösung sämmtlicher rothen Blutkörperchen bewirkte.

Der in isotonischen Lösungen von Chlornatrium, Natrium aceticum und Natrium glycolicum sich bildende Bodensatz war karmosinrot gefärbt und zeigte im Spectrum (nach 24 Std.) reducirtes Hämoglobin. Bei den aromatischen Verbindungen, Natrium benzoicum und Natrium salicylicum, war der Bodensatz ziegelroth und zeigte kein reducirtes Hämoglobin, sondern nur Oxyhämoglobin. Die aromatischen Körper verhindern also die unter normalen Bedingungen stets eintretende Reduction des Oxyhämoglobin zu reducirtem Hämoglobin.

Zur besseren Uebersicht stellen wir die nach der de Vries'schen und Hamburger'schen Methode gefundenen Zahlen hier noch einmal zusammen.

Die isotonischen Lösungen sind bei:

Natrium	chloratum	(58,5)	für Blut	0,55%	für Pfanzenzellen	0,6%
„	aceticum	(60)	„	0,55%	„	0,6%
„	benzoicum	(122)	„	1,15%	„	1,2%
„	glycolicum	(76)	„	0,7%	„	0,6%
„	salicylicum	(137,7)	„	1,2%	„	1,4%
„	bromacetic.	(138,6)	„	1,5%	„	1,4%
Acidum	amidoacet.	(75)	„	1,2%	„	1,2%
Natrium	amidobenz.	(137)	„	1,2%	„	1,3%

Die nach jeder einzelnen der beiden Methoden gefundenen Concentrationen der verschiedenen Substanzen sind zweifellos unter einander isotonisch.

Vergleichen wir die isotonischen Concentrationen mit dem Molekulargewicht, so finden wir eine zwar nicht absolut genaue, aber doch sehr nahe Uebereinstimmung. Nur das Glycocoll fällt aus der Reihe, wie schon oben bemerkt.

Essigsäureäthylester in 1%iger Lösung (zu 1% findet wirkliche klare Lösung statt) löst die rothen Blutkörperchen auf. Dagegen findet keine Auflösung statt, wenn der Essigsäureester in einer isotonischen Salzlösung, z. B. 0,55%iger Kochsalzlösung, gelöst ist. Dies hat seinen Grund in Folgendem: Auflösung der rothen Blutkörperchen wird herbeigeführt durch Aqua destillata, ebenso aber auch durch Lösungen von allen Stoffen, denen gegenüber die Wand des rothen Blutkörperchens keine ächte semipermeable Membran darstellt. Dieses ist z. B. der Fall gegenüber Harnstoff, Glycerin, Chlorammonium, Ammoniumcarbonat, Chloralhydrat, Antipyrin u. s. w., — so auch gegenüber dem Essigsäureäthylester. Diese Stoffe, die die rothen Blutkörperchen leicht durchdringen, vermögen also diesen gegenüber keinen osmotischen Druck aufrecht zu erhalten, verhalten sich daher in dieser Beziehung wie destillirtes Wasser. Daß dieses der einzige Grund für die Auflösung der rothen Blutkörperchen ist, daß also keine direct schädigende Einwirkung auf die rothen Blutzellen stattfindet, ergibt sich eben daraus, daß eine Auflösung nicht stattfindet, sowie der osmotische Druck in der Umgebungsflüssigkeit durch eine isotonische Salzlösung, z. B. 0,55% Chlornatrium, aufrecht erhalten wird. Anders liegt die Sache bei Benzoesäureäthylester. Hier findet thatsächlich eine specifisch giftige Einwirkung auf die rothen Blutkörperchen statt; denn sie werden auch dann aufgelöst,, wenn man den Benzoesäureäthylester in einer isotonischen Salzlösung auf die rothen Blutkörperchen einwirken läßt.

Es wäre unrichtig, wollten wir glauben, daß thatsächlich die aufgeführten Concentrationen mit dem Inhalt der rothen Blutkörperchen, bezw. Tradescantiazellen genau isosmotisch sind. Nach der Hamburger'schen Methode bestimmen wir ja nicht die Concentration, die weder Quellung noch Schrumpfung macht, sondern die Concentration, bei der eben noch keine Auf-

lösung der rothen Blutkörperchen erfolgt. Der Auflösung geht aber Quellung voraus. In der That sieht man die rothen Blutkörperchen des Säugethieres in der 0,55%igen Kochsalzlösung regelmäßig quellen. Also ist thatsächlich die 0,55%ige Kochsalzlösung den rothen Blutkörperchen nicht isotonisch, sondern sie ist in Wirklichkeit „hypisotonisch". Bei den Tradescantiazellen stellen wir die Concentration fest, die gerade noch Schrumpfung bewirkt, die wir eben an der partiellen Ablösung des Zellschlauches constatiren, eine geringgradige Quellung der einzelnen Zellen sind wir aber nicht zu beobachten im Stande. Wir bestimmen also bei Tradescantiazellen thatsächlich immer die schwächste hyperisotonische Lösung, bei Blutkörperchen immer die schwächste hypisotonische Lösung; daher sind auch die Zahlen bei Tradescantiaversuchen größer als bei den Versuchen mit rothen Blutkörperchen; abgesehen davon, daß natürlich der Druck innerhalb der Tradescantiazelle ein ganz anderer sein könnte als in den rothen Blutkörperchen des Säugethieres.

Versuche über Protoplasmagiftwirkung.

Zur Untersuchung, welche von den studirten Körpern als Protoplasmagifte wirken, d. h. welche Körper bei directer Berührung lebende Zellen zum Absterben bringen, wählten wir Infusorien und Fäulnißbacterien.

Versuche an Infusorien.

Die Infusorien-Versuche stellten wir an mit der im Enddarm des Frosches sich findenden Opalina ranarum, die gerade zu solchen Untersuchungen besonders geeignet ist. Sie besitzt eine solche Größe, daß sie schon bei schwacher Vergrößerung (also im Uhrschälchen) unter dem Mikroskop gut beobachtet werden kann. Sie zeigt sehr lebhafte Flimmerbewegungen, ist auch überdies leicht und das ganze Jahr hindurch zu bekommen.

Es kommt bei vergleichenden Versuchen sehr darauf an, daß man sie an dem gleichen Object anstellt. Verschiedene oft nahe verwandte Thierarten verhalten sich denselben Giften gegenüber bisweilen ganz verschieden. So finden sich zum Beispiel im Froschdarm häufig andere Infusorien, die den meisten Giften gegenüber sich weitaus resistenter zeigen. Zum Vergleich darf also immer nur die sehr leicht erkenntliche Opalina ranarum herangezogen werden.

Die Versuche an lebenden Zellen müssen nothwendiger Weise stets mit isotonischen Concentrationen angestellt werden, da wir ja sonst nicht wissen können, ob nicht schon allein in Folge der niederen oder höheren Concentration eine schädigende Wirkung eintritt. Dieser Punkt

scheint bei den meisten Versuchen über Giftwirkung auf niedere Lebewesen (ebenso wie der erstere bezg. desslben Vergleichsobjectes) zu wenig beachtet worden zu sein. Sonst wären die sich so stark widersprechenden Resultate der einzelnen Forscher nicht leicht erklärbar.

Die Versuche wurden so angestellt, daß in die (der 0,55 % Kochsalzlösung isotonischen) Lösungen je ein Tropfen aufgeschwemmten Dickdarminhaltes von Rana temporaria gegeben wurde. Die Schälchen wurden in eine feuchte Kammer gebracht und nach $^1/_2$, 1 u. s. w. bis 4 Stunden beobachtet.

Die Resultate gebe ich in der folgenden Tabelle wieder:

Natrium chloratum 0,55 %	nach	$^1/_2$ St.	normal
	„	$1^1/_2$ „	„
	„	2 „	„
	„	4 „	geringe Bewegung, manche todt
Natrium aceticum 0,5 %	„	$^1/_2$ „	normal
	„	$1^1/_2$ „	„
	„	2 „	träge
	„	4 „	Bewegung schwach, ein Teil todt
Natrium benzoicum 1,0 %	„	$^1/_2$ „	Bewegung schwach
	„	2 „	Bewegung sehr schwach, viele todt
Natrium glycolicum 0,75 %	„	$^1/_2$ „	normal
	„	$1^1/_2$ „	„
	„	2 „	„
	„	4 „	„
Natrium salicylicum 1,05 %	„	$^1/_2$ „	„
	„	$1^1/_2$ „	viele todt
	„	2 „	meist todt
Natr. bromaceticum 0,9 %	„	$^1/_2$ „	todt; Gestalt nicht verändert
Acid. amidoaceticum 1,0 %	„	$^1/_2$ „	normal
	„	$1^1/_2$ „	teils ohne Bewegung, manche zeigen Längsstreifung, andere sind zusammengeballt.
	„	2 „	Kugelformen, geringe Drehbewegung
	„	4 „	status idem
Natr. amidobenzoicum 1,0 %	„	$^1/_2$ „	normal
	„	$1^1/_2$ „	normal, Längsstreifung
	„	2 „	Bewegung träg
	„	4 „	Bewegung träg, deutliche Längsstreifung

Natr. brombenzoicum 1,0% alkalisch	nach	1 St.	todt
Natrium nitrobenzoicum 1% alkalisch	„	1 „	todt
Essigsäureäthylester 1,0% in 0,6% NaCl	„	$^1/_2$ „	normal
	„	$1^1/_2$ „	Bewegung schwach, einzelne todt
	„	4 „	zum Theil todt
Benzoesäureäthylester 1,0% in 0,6% NaCl	„	$^1/_2$ „	schwache Bewegung
	„	$1^1/_2$ „	todt
Amidobenzoesäureester unlöslich, in Substanz zu 0,6% NaCl zugesetzt.	„	1 „	todt.

Aus der Tabelle ergibt sich, daß das Natrium aceticum und Natrium glycolicum, wie das Chlornatrium, selbst keine schädigende Einwirkung auf die Infusorien besitzen. Als sehr stark giftig erweist sich merkwürdiger Weise das Natrium bromaceticum. Die schädigende Wirkung des Glycocolls dürfte sich aus der schwach saueren Reaction der Lösung erklären. Natrium brombenzoicum und Natrium nitrobenzoicum wirken schädlich schon vermöge ihrer alkalischen Reaction. Natrium benzoicum und Natrium salicylicum sind im Gegensatz zu Natrium aceticum und Natrium glycolicum nicht unschädlich, bewirken vielmehr allmähliches Absterben der Infusorien. Essigsäureäthylester tödtet die Infusorien langsamer, Benzoesäureäthylester schneller. Natrium amidobenzoicum, genau neutralisirt, scheint relativ langsam zu schädigen. Viel rascher schädigt dagegen der zum Vergleich herangezogene Amidobenzoesäureester, wiewohl er in Wasser nur sehr wenig löslich ist.

Wirkung auf Bacterien.

Bei den Versuchen mit Opalina ranarum hatte sich ein deutlicher Unterschied zwischen der Wirkung der aromatischen und der aliphatischen Körper gezeigt. Um festzustellen, ob dieser Unterschied auch anderen einzelligen Lebewesen gegenüber existire, wurde die Einwirkung des essigsauren und glycolsauren Natriums einerseits, des benzoesauren und salicylsauren Natriums

andrerseits auf Bacterien untersucht. Die Versuche wurden in folgender Weise angestellt:

Kleine Muskelstückchen wurden im Zimmerschmutz gewälzt und dann in Reagensröhrchen mit 10 ccm 5%iger Lösungen der oben erwähnten Substanzen gegeben und in den Wärmeofen gebracht.

Im Zimmerschmutz ist eine große Anzahl zum Theil recht resistenter Bacterien enthalten. Wuchs keines davon, so konnte man sicher sein, daß die betreffende Substanz antibacteriell wirke. Daß Wachstum eingetreten sei, konnte man leicht an der Trübung der Flüssigkeit und an dem Entstehen von Fäulnißgeruch erkennen. Zur Controlle wurde 5%ige Chlornatriumlösung herbeigezogen.

I.	5% Natrium chloratum	nach 48 St.	stark getrübt, stinkt
II.	„ Natrium aceticum	„ „ „	trüb, stinkt
III.	„ Natrium glycolicum	„ „ „	trüb, riecht (Gasentwicklung)
IV.	„ Natrium benzoicum	„ „ „	kaum getrübt, riecht deutlich, aber schwächer als I. und II.
V.	„ Natrium salicylicum	„ „ „	klar, riecht nicht.

Es zeigt sich also hier, daß von den aliphatischen Salzen selbst 5%ige Concentrationen das Wachsthum von Bacterien nicht verhindern können. Das benzoesaure Natrium hat deutlich hemmenden Einfluß, wenn es auch nicht jedes Bacterienwachsthum zu hindern vermag. Das salicylsaure Natrium verhindert in 5%iger Lösung Bacterienwachsthum vollständig, und hierin zeigt sich wieder die Verstärkung der pharmakodynamischen Wirkung durch die OH-Gruppe.

Resorptive Wirkungen.

Die resorptive Wirkung der vorliegenden Substanzen wurde an Fröschen, Mäusen und Kaninchen studirt. Die Substanzen kamen in subcutaner Injection zur Anwendung, und zwar in 10%iger (oder schwächerer), wenn möglich neutraler Lösung.

Die Dosen, die zur Herbeiführung einer deutlichen Wirkung angewandt werden mussten, waren ziemlich erhebliche. Die untersuchten Substanzen stellen also zum größten Theil keine stark wirksamen Körper vor.

Bei der Einführung größerer Salzmengen in erheblicherer Concentration muss naturgemäß ein Theil der Wirkung von den physikalisch-chemischen Eigenschaften der Salze bedingt sein. Es war also immer darauf zu achten, was von den beobachteten

Symptomen auf Rechnung der „Salzwirkung", „was auf Rechnung einer specifischen Wirkung zu setzen sei.

Ich gebe nachstehend die Protokolle über die mit den verschiedenen Substanzen an Fröschen, Mäusen und Kaninchen vorgenommenen Untersuchungen.

Wirkung auf Frösche.

1.

Natrium chloratum.

Frosch I. 0,05 g: keine Veränderung.

„ II. 0,1 g: keine Veränderung.

„ III. 0,2 g: nach $2^1/_2$ Stunden sehr matt, bleibt auf dem Rücken liegen.

Nach $3^1/_2$ St. Herzstillstand; auf mechanischen Reiz einmalige starke Contraction des Ventrikels. Magen normal. Dünndarm stark geröthet, im Dünndarminhalt rothe Blutkörperchen. Lymphsäcke stark mit wässriger Flüssigkeit gefüllt. Muskeln direct und indirect elektrisch erregbar, Tetanus mäßig kräftig. Rothe Blutkörperchen zeigen beginnende Schrumpfung, die weißen zeigen Vacuolenbildung.

2.

Natrium aceticum.

Frosch I. 0,05 g: keine Veränderung.

„ II. 0,1 g: keine Veränderung.

„ III. 0,2 g: nach $2^1/_2$ St. äußerst matt, erträgt Rückenlage.

Nach $3^1/_2$ St. Herzstillstand; einmalige Contraction auf mech. Reiz. Dünndarmschleimhaut stark geröthet; im Dünndarm viele rothe und vacuolisirte weiße Blutkörperchen. In den Lymphsäcken viel Flüssigkeit; Muskeln blass, direct und indirect erregbar; mäßiger Tetanus. Rothe Blutkörperchen etwas geschrumpft.

3.

Natrium glycolicum.

Frosch I. 0,075 g: keine Veränderung.

„ II. 0,1 g: liegt nach 10 Sec. fast leblos da, zieht nur selten die Beine an.

Nach 15 Min. schlägt das Herz schwach und langsam.

Nach 25 Min. Herzstillstand.

Frosch III. 0,1 g: nach $^1/_2$ Std. schlaff und benommen.

Nach 1 Std. sehr matt, kann sich aus der Rückenlage kaum erheben.

Nach $2^1/_2$ Std. wieder normal; bekommt nach 24 Stunden

0,125 g: bleibt auf dem Rücken liegen.

Nach 2 St. richtet sich wieder auf.

Nach 5 St. benommen, erträgt Rückenlage.

Nach $1^1/_2$ St. Herzarbeit schwach.

Nach 4 St. Herzstillstand; Muskeln nur direct erregbar, kein Tetanus. Blutkörperchen nicht geschrumpft.

4.

Natrium benzoicum.

Frosch I. 0,05 g: keine Veränderung.

„ II. 0,075 g: keine Veränderung.

„ III. 0,1 g: geht über Nacht zu Grunde.

„ IV. 0,1 g: nach 1 Std. plötzlich starke Streckkrämpfe und dann scheinbar Lähmung. Herz groß, regelmäßige Vorhofcontraction, während der Ventrikel sich nur an jeder zweiten Contraction betheiligt.

Nach $2^1/_2$ St.: liegt leblos da, die Beine starr ausgestreckt; das Herz arbeitet langsam, aber sehr kräftig und regelmäßig.

Nach $3^1/_2$ St. Herzstillstand. Darm ohne Befund; die Muskeln reagiren direct und indirect.

Frosch V. 0,15 g: r. Bein „geschützt" durch Unterbindung der Art. iliaca.

5^{30}. Injection in den Kehllymphsack.

6^{00}. Gelähmt; das Herz arbeitet schwach.

7^{20}. Das Herz steht still, ist nicht mehr erregbar. Schultermuskulatur, d. i. Umgebung der Injectionsstelle, wachsartig derb, unerregbar. Das geschützte Bein gibt bei Plexusreiz Tetanus, das andere auch, ermüdet aber bald. Zuckung des geschützten Beines prompter und kräftiger als des ungeschützten. Darm ohne Besonderheit. Gallenblase stark gefüllt. Rothe Blutkörperchen deutlich deformirt: Das Hämoglobin nicht gleichmäßig vertheilt, z. Th. in Streifen und Segmente angeordnet, die vom Kern nach der Peripherie ziehen, z. Th. von dem Rande zurückgezogen. Der Kern ist deutlich conturirt; der Umriss der Blutkörperchen unregelmäßig, stellenweise eingezogen. Blutscheiben z. Th. wie gefältelt erscheinend.

5.

Natrium salicylicum.

Frosch I. 0,01 g: keine Veränderung.

„ II. 0,025 g: keine Veränderung.

„ III. 0,025 g: nach 20 Sec. erträgt er Rückenlage, reagirt nicht. Nach 35 Min. scheint er gelähmt; auf stärkere Reize treten reflectorisch krampfhafte Zuckungen in den Zehen auf.

Nach 50 Min. Herzstillstand; geringe Reflexe noch auslösbar.

Frosch IV. 0,05 g: liegt nach 40 Sec. wie gelähmt da, zeigt auf Reize krampfhafte Reflexstöße.

Nach 45 Min. Herzstillstand; auf mechanischen Reiz einmalige kräftige Contraction.

Frosch V. 0,05 g: nach 25 Min. matt und benommen.

Nach 50 Min. gelähmt; Herzaction langsam, aber kräftig und regelmäßig.

Nach 75 Min. Herzstillstand, Muskeln direct noch schwach erregbar, indirect nicht.

Frosch VI. 0,05 g: 5^{20} Injection in den Kehllymphsack; r. Bein „geschützt."

6^{00}. Liegt wie gelähmt da; Reflexe ziemlich gut.

7^{00}. Herzstillstand in Mittelstellung, Herz nicht erregbar. Schultermuskulatur unerregbar, wachsartig (Injectionsstelle!). Das geschützte Bein gibt Tetanus, das andere nur schwache Zuckung; an diesem sind die Strecker des Oberschenkels nicht, die Adductoren wenig erregbar; der Gastrocnemius ist noch ziemlich gut erregbar; Zuckungen aber weniger prompt als beim geschützten Bein; kurzdauernder Tetanus, dem rasch Erschöpfung folgt. Reizung mit starkem bis stärkstem Strom vermag keinen kräftigen, anhaltenden Tetanus hervorzurufen; es erfolgt vielmehr bei stärkeren Reizen die Ermüdung rascher, und es ist zuletzt Tetanus überhaupt nicht mehr zu erzeugen. Gallenblase stark gefüllt, Blutkörperchen verändert in derselben Weise, wie bei Natrium benzoicum beschrieben.

6.

Natrium bromaceticum.

Frosch I. 0,05 g: nach 1 St. gelähmt; der Ventrikel zeigt systolischen Stillstand, ist stark contrahirt, sehr klein und hell (weil ganz blutleer); der Vorhof contrahirt sich regelmäßig. Muskeln direct und indirect erregbar. Nach 2 St. jedoch hat sich die Muskulatur stark verändert; sie erscheint opak, wachsartig und ist elektrisch nicht mehr erregbar.

Frosch II. 0,05 g: das r. Bein durch Unterbindung der Art. iliaca „geschützt".

5^{00}. Injection.

5^{10}. Keine Veränderung.

5^{30}. Erträgt Rückenlage, macht auf Reize kräftige Abwehrbewegungen.

5^{40}. Benommen; auf schmerzhafte Reize erfolgen noch Abwehrbewegungen.

5^{50}. Status idem.

6^{15}. Deutliche Starre der Muskulatur mit Ausnahme des geschützten Beines. Auf 2 Vorhofcontractionen kommt 1 Ventrikelcontraction.

6^{20}. Der Ventrikel setzt aus.

6^{35}. Wieder schwache Ventrikelcontractionen.

7^{00}. Herzstillstand in Systole, Muskulatur starr und steif, nicht mehr erregbar; Muskulatur des geschützten Beines noch gut erregbar.

Frosch III. 0,15 g: sehr großerFrosch erhält bei „geschütztem" r. Bein.

5^{00} 0,075; da keine Veränderung eintritt,

5^{15} nochmals 0,075; sehr kräftiger Herzschlag, völlige systolische Entleerung. 38 Herzschläge pro Min.

6^{45}. Die Muskulatur erscheint steif, das Herz arbeitet sehr langsam.

7^{30}. Herzstillstand in Systole, Magen auffallend stark contrahirt; Muskeln nicht mehr erregbar, steif. Blutkörperchen nicht verändert.

Frosch IV. 0,075. Vor der Injection Zerstörung des Rückenmarks.

5^{00}. Injection.

7^{00}. Herzstillstand, Ventrikel stark contrahirt, nicht mehr erregbar. Muskulatur schlaff, gut erregbar, wird durch die elektrischen Reize immer steifer, zuletzt sind die Beine starr ausgestreckt.

7.

Acidum amidoaceticum = Glycocoll.

Frosch I. 0,05 g: keine Veränderung.

„ II. 0,05 g: keine Veränderung; derselbe Frosch erhält 0,1 g.

6^{15}. Injection.

7^{00}. Keine Veränderung. Am anderen Morgen:

10^{50}. Erträgt Rückenlage, macht keine Abwehrbewegungen.

11^{20}. Fibrilläre Muskelzuckungen, Herz erweitert, arbeitet kräftig; elektrischer Reiz erzeugt Tetanus.

1^{00}. Herzaction gut, im übrigen Lähmung.

3^{00}. Herzaction gut. Geht über Nacht zu Grunde. Blutkörperchen nicht verändert.

Frosch III. 0,15 g: keine Veränderung. Erhält am folgenden Tage 0,2 g.

3^{10}. Injection; der Frosch erscheint danach stark betäubt.

4^{10}. Reagirt auf Reize, aber sehr matt.

6^{00}. Liegt schlaff da, reagirt selten, aber gut.

7^{00}. Status idem. Am anderen Morgen völlige Lähmung; das Herz schlägt, die Muskeln geben Tetanus. Am anderen Morgen todt. Blut nicht verändert.

8.

Natrium brombenzoicum.

Frosch I. 0,05 g: nach $1^1/_2$ St. das Herz steht still, zeigt einmalige Contraction auf mechanischen Reiz. Muskelflimmern auf Reiz, Muskel direct und indirect erregbar.

Frosch II. 0,05 g; das r. Bein „geschützt."

5^{30}. Injection.

5^{50}. Stark benommen, erträgt Rückenlage, macht noch Abwehrbewegungen.

6^{15}. Die Musculatur zeigt fibrilläre Zuckungen.

6^{20}. Muskeln gelähmt, kein Krampf. Herzaction ziemlich normal.

6^{35}. Herzaction langsam, aber kräftig.

7^{00}. Mäßig kräftige, wellenartige Contractionen des Herzens. Am geschützten Bein ist vom Plexus aus starker, am anderen nur schwacher Tetanus zu erzielen.

7^{05}. Herzstillstand. Rothe Blutkörperchen verändert wie bei Natrium benzoicum.

9.

Natrium amidobenzoicum.

Frosch I. 0,05 g: keine Veränderung.

„ II. 0,05 g: keine Veränderung; der Frosch erhält 0,1 g: keine Veränderung.

Frosch III. 0,15 g.

9^{45}. Injection; Frosch liegt danach wie leblos da.

9^{50}. Reagirt schwach, erwacht plötzlich auf starken Reiz und ist wieder ganz munter.

11^{00}. Ohne Besonderheit.

5^{00}. Keine Veränderung.

7^{00}. Keine Veränderung. Am anderen Morgen keine Veränderung.

Frosch IV. 0,2 g: keine Veränderung.

10.

Essigsäureäthylester.

Frosch I. 0,05 g: keine Veränderung.

„ II. 0,05 g: keine Veränderung. Der Frosch erhält 0,075 g: keine Veränderung.

Frosch III. 0,075 g.

10^{25}. Injection.

10^{35}. Erträgt Rückenlage, reagirt schwach.

12^{00}. Hat sich erholt.

2^{30}. Keine Veränderung; am anderen Morgen normal.

Frosch IV. 0,1; 9^{50} Injection.

10^{00}. Erträgt Rückenlage, ist sehr benommen; Reflexe nicht auslösbar.

10^{15}. Völlig gelähmt; das Herz arbeitet gut.

10^{30}. Geringe Reaction.

10^{45}. Scheint sich zu erholen.

12^{00}. Sitzt wieder munter im Glase.

2^{30}. Keine Veränderung; am andern Morgen normal.

11.

Benzoesäureäthylester.

Frosch I. 0,05 g (sehr großer Frosch.)

Nach 3^{00} Athmung sehr tief.

4^{00}. Aeußerst matt, erträgt Rückenlage.

6^{00}. Wieder munter.

Frosch II 0,1 g.

6^{05}. Injection.

6^{20}. Sitzt schwer athmend da, sonst keine Veränderung.

6^{35}. Stark benommen, liegt schlaff da, reagirt schwach auf mechan. Reize.

7^{30}. Reagirt kaum noch auf starke Reize. Am anderen Morgen

10^{50} stark betäubt; macht nur schwache Bewegungen.

11^{15}. Reagirt nicht mehr; Herzaction schwach.

11^{40}. Stark betäubt, erträgt Rückenlage, macht selten spontane Bewegungen; reagirt auf schmerzhafte Reize mit irradiirenden Reflexen; an diese schließen sich fibrilläre Muskelzuckungen an.

1^{00}. Liegt gelähmt auf dem Rücken. Herzaction normal.

3^{00}. Status idem. Am anderen Tage todt.

Frosch III. 0,15 g (10^{05} Injection.)

10^{15}. Aeußerst benommen, reagirt auf Reize, bleibt wie leblos auf dem Rücken liegen.

10^{25}. Noch völlig gelähmt; Herzarbeit langsam, aber kräftig.

10^{40}. Das Herz arbeitet unregelmäßig. Nervenreizung löst Muskeltetanus aus.

11^{00}. Herzaction sehr langsam.

11^{15}. Herzstillstand, Muskeln direct und indirect erregbar.

Frosch IV. 0,025 g: keine Veränderung.

„ V. 0,05 g; 10^{10} Injection.

10^{30}. Reagirt schwach, erträgt Rückenlage, scheint sehr benommen.

12^{00}. Keine Reflexe auslösbar. Das Herz arbeitet regelmäßig.

2^{30}. Reagirt langsam, aber kräftig. Herzaction gut.

4^{00}. Sitzt wieder normal da. Am anderen Tag keine Veränderung.

Frosch VI. 0,075 g.

9^{45}. Injection.

9^{50}. Sehr matt, reagirt schwach auf mech. Reiz, erträgt Rückenlage.

10^{00}. Reagirt schwach.

10^{15}. Gelähmt; das Herz arbeitet noch.

11^{15}. Herzstillstand in Mittelstellung. Muskeln direct und indirect erregbar; Tetanus gut. Darm ohne Besonderheit. Rothe Blutkörperchen verändert wie bei Natrium benzoicum.

12.

Natrium nitrobenzoicum.

Frosch I. 0,05 g: keine Veränderung.

„ II. 0,05 g: keine Veränderung. Er erhält:

0,1 g: keine Veränderung; stirbt über Nacht. Lymphsäcke voll Flüssigkeit. Muskeln starr, nicht mehr erregbar. Blutkörperchen verändert wie bei benzoesaurem Natron.

Frosch III. 0,15 g.

10^{20} Injection. Scheint danach betäubt, nach 3 Min. wieder munter.

10^{55}. Kann sich nicht mehr aufrichten; in den Beinen treten Streckkrämpfe auf. Gehörsreize lösen Zuckungen aus. Die Beine lassen sich an den Körper anlegen, strecken sich auf Reize wieder aus. Herzaction langsam.

11^{45}. Herzaction sehr langsam.

12^{00}. Herzstillstand; auf Reiz einmalige Contraction. Muskeln nur direct erregbar. Dünn- und besonders Dickdarm stark blutig injicirt, ebenso die Blase. Blutkörperchen verändert wie oben.

Frosch IV. 0,15 g; r. Bein geschützt.

5^{30}. Injection in den Kehllymphsack.

7^{00}. Sperrt das Maul auf, reagirt träge.

8^{45}. Herzstillstand in Diastole. Herz mechanisch und elektrisch unerregbar. Muskeln an der Injectionsstelle wachsartig, unerregbar. Reizung des Plexus hat keine Wirkung. Muskeln des Oberschenkels nicht, des Unterschenkels noch ganz schwach erregbar. Muskeln der geschützten Seite gut erregbar. Darm und Blase injicirt; Gallenblase groß. Rothe Blutkörperchen verändert wie oben.

13.

Paraamidobenzoesäureester.

Frosch I. 0,05 g feinst gepulverter Substanz in den Rückenlymphsack gebracht.

4^{30}. Injection.

5^{00}. Erträgt Rückenlage, athmet lebhaft.

5^{30}. Reagirt wenig.

5^{45}. Keine Reflexe nachweisbar, Herzaction lebhaft.

7^{30}. Herzstillstand, Muskeln direct und indirect erregbar. Rothe Blutkörperchen zeigen geringe Veränderung.

Frosch II. 0,1 g.

12^{00}. Injection.

12^{30}. Keine Veränderung.

1^{30}. Der Frosch reagirt nicht mehr. Herzaction mäßig rasch.

3^{30}. Herzaction langsam, regelmäßig; Reflexe nicht auslösbar.

4^{30}. Das Herz schlägt noch.

5^{50}. Das Herz arbeitet sehr schwach.

7^{30}. Herzstillstand.

Frosch III. 0,15.

5^{40}. Injection.

6^{00}. Frosch ziemlich schlaff.

7^{00}. Gelähmt; Herzarbeit noch gut. Am anderen Morgen Herzstillstand. Reizung des Plexus ergibt keinen Tetanus. Muskel direct erregbar. Blutkörperchen deutlich verändert wie bei benzoesaurem Natrium.

Die Größe der jeweiligen tödtlichen Dosis ist aus der nachstehenden Tabelle (auf Seite 22) zu ersehen; + = Tod (Herzstillstand); daneben ist die Zeit angegeben, nach welcher der Tod erfolgte.

Versuche an Mäusen.

Natrium chloratum 0,05 g: nach $^1/_4$ St. keine Veränderung.

Nach $^1/_2$ St. keine Veränderung.

„ 3 St. liegt das Thier matt und schwer athmend da.

„ 18 St. (am anderen Morgen). Hat sehr stark urinirt. Es treten clonische Zuckungen auf; springt beim Versuch, vorwärts zu kommen, n die Höhe, fällt von einer Seite auf die andere. Liegt zuletzt matt uf der Seite und geht zu Grunde. Dünndarm sehr stark injicirt.

Dosen für Frösche.

	0,01	0,025	0,05	0,075	0,1	0,125	0,15	0,2
Natrium chlor.			—		—			+ $3^1/_2$ h.
Natrium aceticum			—		—			+ 3 h.
Natrium benzoic.			—	—	+ über Nacht			
					+ $3^1/_2$ h.			
Natrium glycolic.			—	—	+ $^1/_2$ h.	+ $1^1/_2$ h.		
Natrium salicylic.	—	— + $^3/_4$ h.	+ $^3/_4$ h. + $^3/_4$ h.					
Natr. bromacetic.			+ 2 h. + 1 h.	+ 2 h.			+ $2^1/_2$ h.	
Natr. brombenzoic.			+ $1^1/_2$ h. + 2 h.					
Acidum amidoaceticum			=		+ über Nacht		—	+ nach 2 Tagen
Natrium amido-benzoicum			=		—		—	—
Essigsäureester			—	=	—			
Benzoesäureester		—	—	+ $1^1/_2$ h.	+ über Nacht		+ 1 h.	
Natr. nitrobenzoic.			—		+ 12 h.		+ $1^3/_4$ h.	
Amidobenzoe-säureester			+ 3 h.		+ $7^1/_2$ h.		+ über Nacht	

Natrium aceticum 0,05 g: nach $^1/_4$ St. keine Veränderung. Nach $^1/_2$ St. keine Veränderung. Nach 3 St. keine Veränderung. Nach 18 St. zeigt das Thier früh morgens einen Anfall mit heftigen tonischklonischen Krämpfen und hochgradiger Dyspnoe. Hat stark urinirt; geht schließlich zu Grunde. Dünndarm sehr stark injicirt.

Natrium benzoicum 0,05 g: nach $^1/_4$ St. etwas benommen, mäßige Reflexerregbarkeit.

Nach $^1/_2$ St. starke Reflexerregbarkeit. Nach 3 St. starke Reflexerregbarkeit. Nach 18 St. todt.

Natrium glycolicum 0,05 g: nach $^1/_4$ St. macht das Thier einen krankhaften Eindruck. Reflexerregbarkeit gering.

Nach $^1/_2$ St. mäßige Dyspnoe, starke Diarrhoe. Erträgt jede Lage; Reflexerregbarkeit herabgesetzt.

Nach 3 St. liegt das Thier auf der Seite, reagirt nicht, athmet sehr langsam und schwer. Nach 18 St. todt.

Natrium salicylicum 0,05 g: Thier n. 10 Min. gelähmt; keine Krämpfe. Nach 15 Sec. todt.

Versuche an Kaninchen.

Natrium chloratum 1,0 g: 10^{20} Injection.
11^{45} keine Veränderung.
12^{15} „ „
3^{00} „ „
2,0 g: 4^{00} Injection.
6^{00} keine Veränderung; am anderen Morgen keine Veränderung.

Natrium aceticum 1,0 g: 10^{45} Injection.
11^{45} keine Veränderung.
12^{15} „ „
3^{00} „ „
2,0 g: 4^{15} Injection
6^{00} keine Veränderung; am anderen Morgen keine Veränderung.

Natrium glycolicum 1 g: keine Veränderung.
2 g: „ „

Natrium benzoicum 1 g: „ „
2 g: „ „

Natrium salicylicum 1 g: „ „
2 g: geht über Nacht zu Grunde. Unterhautzellgewebe an der Injectionsstelle stark ödematös. Leber, Milz, Nieren ohne Besonderheiten. Kein Lungenödem. Gallenblase stark gefüllt. Urin sehr hell, nicht getrübt, kein Eiweiß, kein Zucker.

Natrium bromaceticum 1 g: 10^{50}. Injection.
11^{10}. Liegt matt da.
11^{15}. Wird aus dem Käfig genommen; ist steif, kann keine Bewegungen ausführen. Extensoren ganz hart. Athmung scheint erschwert, was am Spiel der Nasenmuskeln zu sehen. Thoraxmuskeln arbeiten nicht. Vorübergehend treten kurze klonische Krämpfe auf; das ganze Kaninchen erscheint brettsteif.
11^{17} todt. Abdomen prall gespannt. Herzvorhof weit. Ventrikel völlig contrahirt, hart. Extremitäten-,

Zwerchfell-, Herz-, Darmmuskulatur absolut unerregbar; auch Kochsalz in Substanz löst keine Darmcontraction aus.

Acidum amidoaceticum 1 g: keine Veränderung.
2 g: „ „
Natrium brombenzoicum 1 g: „ „
2 g: „ „
Natrium amidobenzoicum 2 g: „ „
Natrium nitrobenzoicum 1 g: „ „
2 g: „ „
Essigsäureäthylester 0,5 g: „ „
1,0 g: „ „

790 g schweres Kaninchen: Athmung vor der Injection 55, $^1/_2$ St, nach Injection 76.

4,0 g: keine Veränderung
Benzoesäureäthylester 1 g: „ „
2 g: „ „
4 g: „ „

Amidobenzoesäureäthylester 2 g starkes Blutgift; sämmtliche rothe Blutkörperchen morphologisch stark verändert, Organe mit Blutträmmern überfüllt[1]).

Ueber die Wirkung der neutralen Salze der Fettsäuren hat H. Mayer[2]) gearbeitet. Nach Mayer kommen den neutralen Salzen der Fettsäuren außer der allgemeinen Salzwirkung noch besondere allgemeine Wirkungen zu, die sich in Lähmung der nervösen Centralapparate äußern. Kleinere Gaben machen Mattigkeit und Somnolenz, größere vollständiges Koma. Von den indifferenten anorganischen Salzen (Kochsalz) sollen sich die Salze der Fettsäuren dadurch unterscheiden, daß jene neben den Lähmungserscheinungen immer auch Krämpfe bewirken. Kunkel[3]) sieht in der Wirkung der Salze der niederen Fettsäuren reine Salzwirkung. Auch nach unseren Versuchen wirkt das essigsaure Natrium durchaus nicht anders als das Chlornatrium. Die Wirkungen an Fröschen wie Mäusen stimmen bei beiden vollständig überein. Bei beiden sehen wir durch reine Salzwirkung herbeigeführte Wirkungen, dort massenhafte Ansammlung von Flüssigkeit in den Lymphsäcken, bei den Mäusen sehr starke Diurese. Es tritt also bei beiden hochgradige Wasserentziehung ein. Die

[1]) Vergl. Heinz, Ueber Degeneration und Regeneration der rothen Blutkörperchen; Ziegler's Archiv, Band 29.

[2]) H. Mayer, Archiv für exper. Pathologie und Pharmakologie, Band 21.

[3]) A. Kunkel, Handbuch der Toxikologie 99.

Wirkung dieser Wasserentziehung auf das Centralnervensystem äußert sich bei den Fröschen in Lähmung, bei den Mäusen in Krämpfen. Krämpfe treten bei der Maus nach essigsaurem Natrium ebenso gut auf wie nach Chlornatrium.

Unsere Versuche ergaben ferner auf große Dosen von Chlornatrium und essigsaurem Natrium (nicht nach benzoesaurem oder salicylsaurem Natrium) hochgradige, entzündliche Hyperämie mit Auswanderung von weißen und namentlich rothen Blutkörperchen im Dünndarm, bei Fröschen sowohl wie auch bei Mäusen. Höchst wahrscheinlich kommt diese Veränderung durch reichliche Ausscheidung von Salzen in den Darm zu Stande[1]).

Das Natrium glycolicum, das sich vom Natrium aceticum dadurch unterscheidet, daß ein H durch eine OH-Gruppe ersetzt ist, ist entschieden giftiger als das Natrium aceticum; für dieses beträgt die für den Frosch tödtliche Dosis 0,2 g, für Natrium glycolicum 0,1—0,125 g.

Die Säuren der aromatischen Reihe wirken nach Kunkel zwar nicht schwer vergiftend, aber doch allgemein schädigend, verursachen auch bei längerer Einwirkungsdauer Gewebsnekrose. Die freien Säuren tödten Mikroorganismen ab, während diese Eigenschaft nach Binz[2]) den Neutralsalzen nur in sehr geringem Grade zukommt.

Das benzoesaure Natrium ist als nur wenig giftig anzusehen, da zu therapeutischen Zwecken bis zu 50 g pro die ohne Schaden genommen wurden. Das salicylsaure Natrium dagegen macht in größeren Dosen dieselben Erscheinungen, wie Salicylsäure selbst: Übelkeit, Erbrechen, Schwerhörigkeit verlangsamte Athmung — bei Thieren Lähmungserscheinungen und Convulsionen.

Auch nach unseren Versuchen ist das benzoesaure Natrium nicht als stark giftiger Körper anzusehen; die tödtliche Dosis für den Frosch ist 0,1, für die Maus 0,05, für das Kaninchen sind selbst 2 g durchaus unschädlich. Immerhin ist das benzoesaure Natrium bedeutend wirksamer als das essigsaure Natrium. Dies zeigt sich in der Wirkung auf die Infusorien, die in einer 1%igen Lösung von benzoesaurem Natrium allmählich absterben, während sie in einer entsprechenden Kochsalz- bezw. Natriumacetat-Lösung unverändert bleiben. Ebenso hemmt auch

[1]) Vergl. Heinz, Zur Wirkung der Salze, Virchow's Archiv Bd. 122, 1890.

[2]) Binz, Vorlesungen über Pharmakologie.

benzoesaures Natrium in 5%iger Lösung die Fäulniss, während dies 5%ige Kochsalz- und Natriumacetat-Lösung nicht thut.

Das benzoesaure Natrium wirkt ferner in geringem Grade auch auf das Blut giftig. Am Blut des Warmblüters ist allerdings eine morphologische Veränderung nicht zu constatiren. Dagegen beobachten wir die interessante Thatsache, daß bei benzoesaurem Natrium und salicylsaurem Natrium die Reduction des Oxyhämoglobins zu reducirtem Hämoglobin nicht eintritt. An den großen, wohl differenzirten Blutkörperchen des Frosches beobachten wir auch morphologische Veränderungen durch benzoesaures Natrium, sowie auch durch die übrigen aromatischen Verbindungen.

Während wir bei Chlornatrium, essigsaurem und glycolsaurem Natrium beim Frosch nur Betäubung ohne Koma beobachten, sehen wir bei benzoesaurem Natrium, wie auch den übrigen aromatischen Körpern gesteigerte Reflexerregbarkeit auftreten.

Schließlich wirken Benzoesäure und die aromatischen Substanzen im Gegensatz zu Essigsäure und Glycolsäure auch auf die motorische Peripherie. Bei directer Berührung machen jene die Muskelsubstanz allmählich absterben und wachsartig degeneriren. Bei resorptiver Vergiftung zeigt sich eine deutliche Herabsetzung der Leistungsfähigkeit des Muskels und eine starke Ermüdbarkeit der nervösen Apparate.

Wie bei der Glycolsäure die OH-Gruppe die Giftigkeit gegenüber der Essigsäure bedeutend erhöht, so wird auch aus der Benzoesäure durch Einfügung einer Hydroxylgruppe eine toxisch wie therapeutisch stark wirksame Substanz, die Salicylsäure. Diese Säure zeigt stark schädigende Wirkung auf Infusorien, Bacterien, rothe Blutkörperchen und auf die motorische Peripherie. Vor Allem ist die tödtliche Dosis für Frosch, Maus und Kaninchen eine viel geringere als die des benzoesauren Natriums.

Die Ester der Essigsäure wie der Benzoesäure sind den neutralen Alkalisalzen der letzteren gegenüber bedeutend stärker wirksam. Beim Frosch beträgt die wirksame Dosis von Essigsäureester 0,075—0,1 gegenüber 0,2 vom Natrium aceticum. Die Wirkungen bestanden beim Frosch in rasch vorübergehender Betäubung. Beim Kaninchen konnte eine einigermaßen deutliche Wirkung auf selbst sehr große Dosen nicht constatirt werden, und zwar weder nach der betäubenden, noch nach der erregenden Seite hin. So zeigte z. B. das Kaninchen auf 4 g Substanz keine

Spur von Benommenheit. Nach Binz und Krautwich[1]) wirkt Essigsäureäthylester anregend auf die Athmung. Auch ich habe an Kaninchen Beschleunigung der Athmung beobachtet. Der Benzoesäureäthylester ist im Vergleich zum Essigsäureäthylester bedeutend wirksamer, wenn er auch durchaus kein starkes Gift darstellt, da 2 und 4 g beim Kaninchen ganz unwirksam sind. Der Benzoesäureäthylester zeigt sich stark wirksam auf die Infusorien und rothen Froschblutkörperchen. Er löst auch die rothen Blutkörperchen des Kaninchens (und zwar auch in einer isotonischen Kochsalzlösung) auf. In Bezug auf die resorptive Wirkung zeigt er beim Frosch die oben geschilderte Allgemeinwirkung der aromatischen, gegenüber den aliphatischen, Substanzen.

Die Amidoessigsäure stellt einen physiologisch sehr schwach wirksamen Körper vor. Daß sie nicht giftig ist, ist leicht verständlich, da sie ja einen constanten Bestandtheil des thierischen Organismus bildet. Auch die Amidobenzoesäure ist außerordentlich schwach giftig. Interessant ist, daß aus der Amidobenzoesäure ein starkes Blutgift wird, sowie das H der COOH-Gruppe nicht durch Natrium, sondern durch C_2H_5 ersetzt wird.

Wir sehen auch hier wieder, daß der Ester gegenüber dem Natriumsalz physiologisch außerordentlich viel stärker wirksam ist. Dieses zeigt sich auch in der resorptiven Wirkung auf den Frosch sowie in der directen, rasch schädigenden Einwirkung auf die Infusorien. Im Gegensatz zur Amidobenzoesäure ist bekanntlich das Amidobenzol, das Anilin, ein sehr wirksamer, stark giftiger Körper.

Die Nitroessigsäure konnten wir zu Versuchen nicht heranziehen, da sie nicht zugänglich war.

Die Nitrobenzoesäure ist ein verhältnißmäßig wenig giftiger Körper. Sie zeigt im Allgemeinen die den aromatischen, im Gegensatz zu den aliphatischen, Körpern zukommenden, bei der Benzoesäure näher geschilderten Wirkungen. Die Nitrobenzoesäure ist insbesondere für Blut und Blutfarbstoff nicht giftig, während das Nitrobenzol sowohl die rothen Blutkörperchen morphologisch verändert, als das Hämoglobin in Methämoglobin verwandelt.

Als weitaus giftigster unter den untersuchten Körpern hat sich das bromessigsaure Natrium herausgestellt. Dieses Salz hat eine sehr eigenthümliche, specifische Wirkung: es bringt am lebenden

[1]) Krautwich, Der Essigäther als Erregungsmittel, Centralblatt für klinische Medicin 1893.

Thier ausgesprochene Muskelstarre hervor, und zwar viel intensiver und rascher als irgend eine in ähnlicher Richtung wirkende Substanz (Coffein, jodsaures Natrium, Digitalis)[1]).

Pohl[2]) hatte diese Wirkung für die quergestreifte Froschmuskelfaser constatirt. Nach unseren Versuchen findet sich diese Veränderung aber fast noch ausgeprägter an Warmblütern (Kaninchen), und zwar wird nicht nur die Extremitätenmuskulatur in Starre versetzt, sondern auch die Zwerchfell- und Herzmuskulatur sowie die glatte Muskulatur der Eingeweide.

Diese Wirkung der Bromessigsäure ist auf's Höchste überraschend, um so mehr, da die chemisch analogen, beziehungsweise nächstverwandten Körper, das brombenzoesaure Natrium und das Bromnatrium sowie auch das jodessigsaure und das chloressigsaure Natrium, diese Wirkung nicht erkennen lassen.

Nach chemischen Begriffen ist das bromessigsaure Natrium ein sehr wenig reactionsfähiger Körper. Gleichwohl übt es eine so starke und ausgesprochene Giftwirkung aus. Der Chemiker betrachtet den Begriff Reactionsfähigkeit als die Beziehung zu einer doch relativ beschränkten Anzahl von Körpern und Gruppen. Der Organismus stellt aber einen Complex einer Unzahl von Verbindungen dar. Jedes Organ, jede Zelle besteht aus einer großen Anzahl von gegen einander schwer unterscheidbaren, aber sicher verschiedenen Eiweißverbindungen. Lebendes Eiweiß zeigt aber die größte Reactionsfähigkeit und die mannigfachsten Affinitätsverhältnisse. Dies ergibt sich schon daraus, daß der lebende Organismus auf eine Unzahl verschiedener Pharmaka reagirt, und zwar verschieden reagirt. In der Wirkung des bromessigsauren Natriums haben wir offenbar das Resultat einer specifischen Affinität zwischen einer oder mehreren die Muskulatur zusammensetzenden Eiweißsubstanzen und der Bromessigsäure zu sehen.

Herrn Privatdocenten Dr. Heinz sei für seine freundliche Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit mein wärmster Dank ausgesprochen.

---

[1]) Vergl. Heinz, Experimentelle Untersuchungen über Digitaliswirkung; 18. Congress für innere Medicin.

Heinz, Jod und Jodverbindungen; Virchow's Archiv Band 150.

[2]) Pohl, Archiv für exper. Pathol. u. Pharmakologie Band 24.